

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

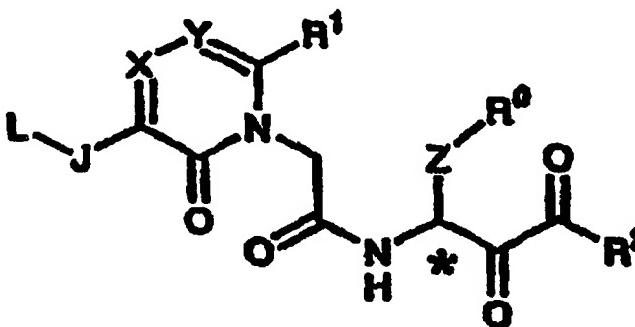


1

(51) 国際特許分類 C07K 5/062, 1/02, C07D 239/36, A61K 38/05	A1	(11) 国際公開番号 WO99/41277 (43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00657		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(22) 国際出願日 1999年2月16日(16.02.99)		添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平10/50038	1998年2月17日(17.02.98) JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本化粧株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 石田晃一 (ISHIDA, Koichi)[JP/JP] 〒303-0034 茨城県水海道市天満町4808-3 Ibaraki, (JP) 鈴木良一 (SUZUKI, Yoshikazu)[JP/JP] 〒114-0014 東京都北区田端3-13-8 Tokyo, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 佐伯憲生 (SAEKI, Norio) 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo, (JP)		

(54) Title: NOVEL ACETAMIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称 新規アセトアミド誘導体及びその用途



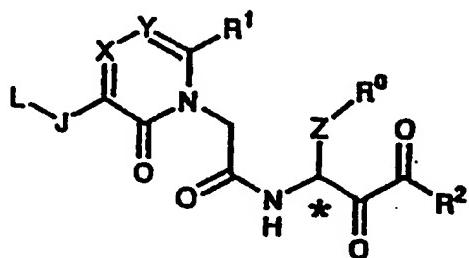
(1)

(57) Abstract

A novel acetamide derivative represented by formula (1), which has inhibition activity for a chymotrypsin-type protease and is useful as an inhibitor for the above enzyme, especially as an inhibitor for chymase, and the use thereof as a medicine, for example, an antiasthma drug or a drug for angiolasty or for caring the injury of a blood vessel complexed with atheroma. In chemical formula (1) R⁰ represents a substituted or non-substituted phenyl group, R¹ represents an aryl, a heteroaryl or an aliphatic lower alkyl group with or without a substituent, R² represents a substituted or non-substituted alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl or heteroaryloxyalkyl group or the like, J represents a carbonyl or methylene group or the like, L represents a methoxy, hydroxy or acetoxy group or the like, X and Y independently represent a nitrogen atom or a carbon atom and Z represents a methylene group or a polyethylene group optionally having a substituent.

(57)要約

本発明はキモトリプシンタイプ・プロテアーゼの阻害活性を有し、該酵素阻害剤特にキマーゼ阻害剤として有用な下記化学式1で示される新規アセトアミド誘導体及びその医薬用途、例えば抗喘息薬等または血管形成もしくはアテロームを合併する血管損傷治療薬などに関するものである。



化学式1

(式中、R₀は置換または無置換のフェニル基、R₁はアリール、ヘテロアリールまたは脂肪族低級アルキルで置換または無置換いずれでも良い。R₂は置換または無置換のアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシアルキルなど。Jはカルボニルまたはメチレン基など。Lはメトキシ、ヒドロキシ、アセチルオキシ等を示す。XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子、Zはメチレン基またはポリエチレン基を示し、置換基を有しても良い。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	L1	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴー
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BF	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダッド・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴー	IL	イスラエル	NE	ニジニノヴォgorod	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴースラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カムルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スードン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明細書

新規アセトアミド誘導体及びその用途

技術分野

本発明は、連続したジカルボニル構造を含む置換基を、置換基として有する複素環化合物、特に1-ビリミジニルアセトアミド化合物、1-ピラジニルアセトアミド化合物および4-トリアジニルアセトアミド化合物に関するものであり、キモトリプシンタイプ・プロテアーゼの阻害剤である。本化合物は一般的にキモトリプシンタイプ・プロテアーゼの関与していると考えられる疾病的予防薬または治療薬として有用である。例えばキモトリプシンタイプのプロテアーゼは喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大及び血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎、腎不全などの疾患への直接的および間接的関与が考えられている。本発明はまた連続したジカルボニル構造を有する複素環式アミド化合物の合成に有用な中間体、複素環式アミド化合物の製造工程、このような複素環式アミド化合物を有効成分として含む医薬品組成物、および該複素環式アミド化合物の、人の疾病を治療するための医薬用途、特に、前記した各種の疾病的治療のための用途に関するものである。

背景技術

キマーゼはセリンプロテアーゼの中のキモトリプシンタイプのプロテアーゼに属し、肥満細胞中の分泌顆粒に蓄積され、刺激によって放出される細胞障害性の蛋白質であることが知られている。さらに最近ではキマーゼには生体内での血圧調節に関与するアンジオテンシン・IIをアンジオテンシン・Iから変換する作用のあることがCirc. Res., 66, 883 (1994)に報告されている。またキマーゼの阻害剤が肥満細胞のヒスタミン遊離 (J. Cell. Biochem., 38, 291, (1988)) 及び好酸球の細胞障害蛋白質の遊離 (Arch. Biochem. Biophys., 312, 67, (1994)) を抑制することも知られている。すなわち、キマーゼが細胞障害作用のみならず生体

内の種々のメディエーターの遊離に関与していることが現在では一般的に知られている。

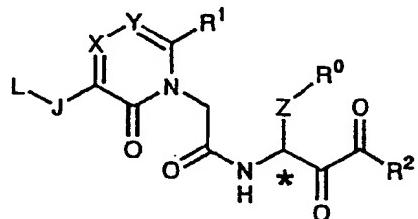
また上記のキマーゼの作用は動物の種類によって異なり、特にヒトおよびイヌと齧歯類ではその作用に大きな違いのあることが (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84, 364, (1987)) に報告されている。

現在、キマーゼを阻害する化合物は消化酵素であるキモトリプシンの阻害剤が知られているのみであり、阻害活性、他のプロテアーゼに対する阻害の選択性、生体内での化合物の安定性、毒性等の面で満足すべきものではなく医薬品としての開発もなされていない。従って、キマーゼを低濃度で選択的に阻害し、安全性の高いキマーゼ阻害剤が望まれている。

発明の開示

そこで本発明者らは上記問題点を解決するキマーゼ阻害剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。すなわち本発明は次の 1～13 に記載の発明に関する。

1. 下記の化学式 1 で表わされる新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。



化学式 1

(式中、R⁰はフェニル基であり、その環上には基Aとして定義されるハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基およびハロゲノメチル基から選択される 1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

R¹は (1) アリール、(2) ヘテロアリールまたは (3) C 1～6 の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義さ

れた置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR¹は前記(1)～(3)の基上にORa、COORA、CONRbRc、NRbRc、NRbCH₀、NRbCORa、SO₂ORa、SO₂Ra、CONRbSO₂RaおよびP(O)(ORa)₂よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(この中で、Ra～Rcは独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはRa～Rcは独立にアリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリール(1～7C)アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上の、通常1ないし3個の置換基を有する事がある)；あるいはR¹は前記(1)～(3)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として1つまたはそれ以上有する場合がある(環状基G；環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有していてもよい。)。

R²は(1～8C)アルキル、アリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリール(1～7C)アルキル、アリール；またはR²は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(1～8C)アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(1～8C)アルキルを示す。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、前記Ra～Rcで表される基で置換されていてもよい。

Zはメチレン基またはポリメチレン基を示し、置換基を有してもよい。

Jはカルボニル基またはメチレン基を示し、メチレン基の場合には2つの水素原子は独立に前記Ra、Rbで置換されていてもよい。

LはR³RaNで示されるアミノ基あるいはR³O基を示す。ここでR³は水素；またはR³は(1)D(CH₂)₀₋₃·CO、(2)D·CO·E·COあるいは(3)D·SO₂·E·COであるアシル基；またはR³はD(CH₂)₀₋₃·SO₂あるいはD·CO·E·SO₂であるスルホニル基(ここで基Dは水素、C1～6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、アミノ、メトキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、RbRcN、RbRcN·O、RaO、Ra、RaO

CO 、 $\text{R}_b\text{R}_c\text{NCO}$ 、 RaSO_2NR_b 、 RaS 、および先に定義された基Gを示す。また基EはC1～6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素及び硫黄から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい。；または R^3 は $\text{R}_b\text{R}_c\text{N}\cdot\text{CS}$ で示されるチオウレア；または R^3 は $\text{R}_b\text{R}_c\text{N}\cdot\text{CO}$ で示されるウレア；または R^3 は Ra である。 $\text{Ra}\sim\text{R}_c$ は R^1 の項で定義したと同じ意味を示す。)

2. 上記1記載の化学式1において、各記号が下記のものを示す上記1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

R^0 がフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハログノメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

R^1 がフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを1つ有する事がある。；または R^1 はフェニル基であり、 ORa 、 COORa 、 CONRbRc 、 NRbRc 、 NRbCHO 、 NRbCORa 、 SO_2ORa 、 SO_2Ra 、 $\text{CONRbSO}_2\text{Ra}$ および P(O)(ORa)_2 よりなる基Bから選択される1つの置換基を有する場合がある（この中で、 $\text{Ra}\sim\text{R}_c$ は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；または $\text{Ra}\sim\text{R}_c$ は独立にアリール（1～3C）アルキル、ヘテロアリール（1～3C）アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つの置換基を有する事がある）。

R^2 は（1～4C）アルキル、アリール（1～3C）アルキル、ヘテロアリール（1～3C）アルキル、アリール；または R^2 は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する（1～3C）アルキル；あるいは定義された環状基Gを置換基として有する（1～3C）アルキルを示す。ここで基Gは4位に低級アルキル基またはアリールメチル基を有する事があるピペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ビペリジン-1-イル、4-モルホリン-1-イル、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシ、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基を示す。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Zはメチレン基を示す。

Jはカルボニル基またはメチレン基を示す。

LはR³R_aNで示されるアミノ基あるいはR³O基を示す。ここでR³は水素；またはR³は(1)D·(CH₂)₀₋₃·CO、(2)D·CO·E·COあるいは(3)D·SO₂·E·COであるアシル基、あるいはD·(CH₂)₀₋₃·SO₂およびD·CO·E·SO₂であるスルホニル基（ここで基Dは水素、C1～3の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、COOR_a、CONR_bR_c、NR_bR_cまたは定義された基Gを示す；基Eはフェニレン、ヘテロアリーレン、1,4-ビペラジン-ジイル、シクロヘキシレンまたは1,4-シクロヘキサジエニレンを示す。）；またはR³は、R_bR_cN·CSで示されるチオウレア；またはR³は、R_bR_cN·COで示されるウレア；またはR³はR_aを示し、R_aは前記と同じ意味を示す。

3. 上記1記載の化学式1において、R⁰がフェニル基であり、その環上には基Aとして定義される置換基を1～4個有しても良く、R¹がフェニル、フリル、チエニルまたはピリジルであり、その環上には基Aで定義される置換基を1～2個有しても良く、R²がメチル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-1-イルプロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イルプロピルまたは(2-ピリジルオキシ)プロピル、XおよびYは無置換の炭素または窒素、Zがメチレン基、Jがメチレン基、Lがメトキシ、ヒドロキシまたはアセチルオキシである上記1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。ただし、基Aはハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲノメチル基から選択される1つの基を示す。

4. 上記1記載の化学式1において、R⁰およびR¹が無置換フェニル、R²が(2-ピリジル)オキシプロピル、Xが炭素原子、Yが窒素原子、ZおよびJはメチレン基及びLは低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルオキシである上記1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5. (A) 2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,

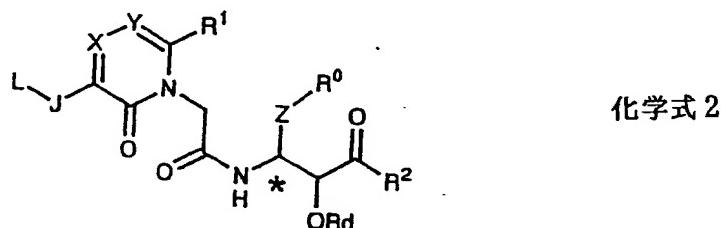
4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(B) 2- (5-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(C) 2- (5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(D) 2- (5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(E) 2- (5-アセチルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(F) 2- (5-メチルスルホニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(G) 2- (5-ホルミルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(H) 2- (4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(I) 2- (4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(J) 2- (4-オキソ-2-フェニル-5- (2-ピリジル) メチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル} -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6- (2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(K) 2- {5- (2-ピリジン) カルボニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3

－イル)－N－{2, 3－ジオキソ－1－フェニルメチル－6－(2－ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(L)2－(4－オキソ－2－フェニル－5－フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル－3, 4－ジヒドロピリミジン－3－イル)－N－{2, 3－ジオキソ－1－フェニルメチル－6－(2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－1－イル)}ヘキシリアセトアミドから選択される上記1記載の化合物あるいはその薬理学的に許容される塩。

6. (A) 化学式1の酸性化合物に関しては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または薬理学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；(B) 化学式1の塩基性化合物に関しては、薬理学的に許容されるアニオンを生じる酸を用いる事により生成する酸付加塩、から選択される上記1記載の化合物の塩。

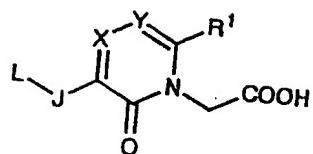
7. 上記1に記載の化学式1で示される新規アセトアミド誘導体の合成に際し、下記の(A)及び／又は(B)にあげる工程を有することを特徴とする、上記1～6のいずれかに記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製法。

(A) 化学式2



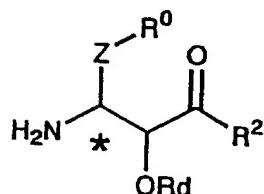
で示されるアルコール体の化合物を、アルコール保護基がある場合にはそれを除去した後、酸化し、前記化学式1の新規アセトアミド誘導体とする工程（式中Rdは水素またはヒドロキシ基の保護基を示す。）、及び／又は、

(B) 化学式3



化学式 3

の化合物と、化学式 4

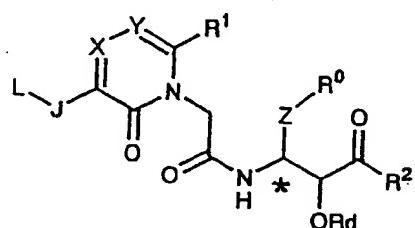


化学式 4

の化合物あるいはその塩とを縮合する工程。

(上記式中におけるR°、R¹、R²、X、Y、Z、J及びLは上記1で定義された基を示す。またRdは前記と同じ意味を示す。)

8. 下記の化学式 2

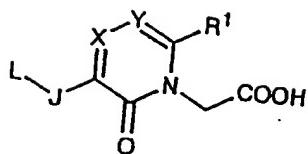


化学式 2

〔式中、R°、R¹、R²、X、Y、Z、J及びLは上記1で定義された基を示し、Rdは水素または水酸基の保護基を示す。〕

で表わされる化合物またはその塩。

9. 下記化学式 3



化学式 3

- 〔式中、R¹、X、Y、J及びLは上記1で定義された基を示す。〕
で表わされる化合物またはそのカルボキシル基の反応性誘導体。
10. 上記1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。
11. 上記1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬、抗リュウマチ薬、抗高血圧薬、抗心不全薬、抗心筋梗塞薬、心肥大または血管形成もしくはアテロームを合併する血管損傷治療薬、抗腎炎薬または抗腎不全薬あるいはそれらの予防薬。
12. 上記1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規プロテアーゼ阻害剤。
13. 上記1～6のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規キマーゼ阻害剤。

発明を実施するための最良の形態

本発明は前記化学式1で示される、連続したジカルボニル構造を含む置換基を、置換基として有する複素環化合物、特に3-ヒドロキシジニルアセトアミド化合物、4-ヒドロキシジニルアセトアミド化合物および4-トリアジニルアセトアミド化合物又はその塩（以下本化合物という）及び、人を含む温血動物の疾病を治療するための、それらの医薬用途に関するものであり、本化合物を有効成分とするプロテアーゼ阻害剤は肥満細胞や好酸球等の白血球活性化抑制作用、アンジオテンシン・II産生抑制作用等を有し、例えば喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大及び血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎、腎不全を治療又は予防する薬剤として期待される。

本明細書においては、特に断りのある場合を除いて、以下のような定義が用いられている。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

アルキルおよびアルコキシなどは直鎖ならびに分岐鎖の両方を示す（本明細書ではプロピルの場合のみ、便宜上原則として「プロピル」と記載した場合、直鎖の基を示し、分岐鎖の異性体はイソプロピルとして、区別している。しかしながら、いずれでも差し支えないときはプロピルにおいても両者を含むものとする。）。低級アルキルおよび低級アルコキシは炭素数が1から6までの分枝または直鎖の基を示す。低級アシロキシは炭素数が1から約6までの基を示す。アリールはフェニル基、または9から10個の環構成原子から形成され、少なくとも1環がベンゼン環であり、そのオルト位で縮環した、炭素環もしくは複素炭素環基（複素芳香環は除く）を示す。

ヘテロアリールは炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなるグループから選択される1から4個の複素原子からなる、5から6個の環構成原子から形成される単環の複素芳香環、あるいは8から10個程度の環構成原子から形成され、該芳香環のオルト位で縮環した複環複素環基を示す。

化学式1中「*」で示したキラル中心の位置で非対称に置換された炭素原子により、化学式1で表される化合物は单一の光学活性体、あるいはラセミ体として存在する。化学式1の化合物がさらに1つのキラル元素を有する場合は、化学式1で表される化合物は单一のジアステレオマー、あるいはジアステレオマーの混合物として存在する。これらは、いずれも単離し得る可能性がある。本発明においては化学式1の化合物として個々のジアステレオマーからジアステレオマー混合物まで含み、さらに化学式1の化合物として個々のエナンチオマーからエナンチオマーの混合物までを全て包含するものである。

当業者には理解されるように、化学式1の連続したジカルボニル構造は溶媒和物、特に水和物として存在する場合がある。従って化学式1の化合物に関する溶媒和物は本発明に包含される。

化学式1の化合物は上記溶媒和物の他にも、例えば互変異性体等のように様々な多型を示す場合がある。従って本発明に於いては、どのような多型、ラセミ体、

光学活性体または溶媒和物であれ、キモトリプシン様酵素に対して阻害作用を有する化合物は、その全てを包含する。

次に本発明における官能基の具体的な例示を行うが、それらは単なる例示であり、それらに限定されるものではない。

低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、nーもしくはiープロピル基、n-, iーもしくはtーブチル基、直鎖および分岐のペンチル、直鎖および分岐のヘキシル基等が挙げられ、炭素数1~4のものが好ましい。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、nーもしくはiープロポキシ、n-, iーもしくはtーブトキシ、直鎖および分岐のペンチルオキシ、直鎖および分岐のヘキシルオキシ等が挙げられ、炭素数1~5のものが好ましい。

アリールとしては、フェニル、ナフチル、ベンゾピペラジニル、クロマニル等があげられ、フェニルが好ましい。

ヘテロアリールとしてはイミダゾール、オキサゾール、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル等があげられ、ピリジルまたはピリミジニル等が好ましい。

基Aとしてはフッ素、塩素、臭素、水酸基、前記の低級アルキル、前記の低級アルコキシ、モノ、ジもしくはトリクロロメチル、モノ、ジもしくはトリフルオロメチル、モノ、ジもしくはトリプロモメチル等があげられ、好ましい基Aとしてはフッ素、塩素、臭素、水酸基、メチル、エチル、メトキシがあげられる。

R_a、R_bまたはR_cとしては、例えば水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル等の低級アルキル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のアリール(1~7C)アルキル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル、等のヘテロアリール(1~7C)アルキル、フェニル、ハログノ置換フェニル等のアリール、ピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニル等のヘテロアリールである。

基Bまたは基D等におけるOR_aとしては例えばヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、ピリジルメチルオキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ等である。

基Bまたは基D等におけるCOOR_aとしては例えばメトキシカルボニル、エ

トキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ビリジルメチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル等である。

基Bまたは基D等における $C\text{ONR}_b\text{R}_c$ としては例えばジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等である。

基Bまたは基D等における NR_bR_c としては例えばモノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等である。

基B等における NR_bCHO としては例えばホルミルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ等が好ましい。

基B等における NR_bCOR_a としては例えばアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、ブチリルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ等が挙げられる。

基B等における SO_2OR_a としては例えばスルホン酸基等が挙げられる。

基B等における SO_2R_a としては例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ビリジルスルホニル、ビリジルメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等が挙げられる。

基B等における $\text{CONR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ としては例えばメチルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、フェニルメチルスルホニルアミノカルボニル等が挙げられる。

基B等における $\text{P(O)(OR}_a)_2$ としては例えば、ジエチルホスホノ、ジフェニルホスホノ、ジベンジルホスホノ等が挙げられる。

基Bとして好ましい基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、フェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ビリジルメチルオキシ、ビリジルエチルオキシ、ビリジルプロピルオキシ、フリルメチルオキシ、フリルエチルオキシ、フリルプロピルオキシ、ビリジルオキシエチルオキシ、ビリジルオキシプロピルオキシである。

基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素、硫黄から選ば

れるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよく、例えば2価のベンゼン核であるフェニレン、2価のヘテロアリール核であるヘテロアリーレン、1,4-ビペラジン-ジーアイルおよび2価のC1~6の直鎖または分岐鎖の脂肪族架橋基例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレンあるいは環状の脂肪族架橋基例えばシクロヘキシレン、1,4-シクロヘキサジエニレンなどが挙げられる。

基Gとしては例えば、5ないし6員環のヘテロアリールまたは5ないし6員環のヘテロ原子を含む脂肪族環式基が挙げられ、好ましい基は、4-モルホリン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピロール-1-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリジルオキシ、ピラジルオキシおよびピリダジルオキシである。

基Dとして好ましい基は水素、メチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルオキシ、メチルオキシアミノ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、フェニルメチルアミノ等である。

R⁰として特に有用な基はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ、低級アルキル、トリフルオロメチルから選択される1つから4つまでの置換基を有する場合がある。

R¹として好ましい基はフェニル、フリル、チエニルまたはピリジルであり、フェニル基がより好ましい。これらの環上には基Aで定義される置換基を一つまたは二つ有する事がある。

R²として好ましいものは(1~4C)アルキル、アリール(1~3C)アルキルおよび既に定義された基Gを置換基として有するG(1~3C)アルキルである。より望ましいものはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、フェニルメチル、フェネチル、フェニルプロピル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリジルオキシプロピル、あるいは4位にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジルまたはピリジルメチルから選択される置換基を有することがあるピペラジン-1-イル-(1~3C)アルキル、ピペリジン-1-イル-(1~3C)アルキル、4-モ

ルホリン-1-イルー(1~3C)アルキル、ピロリジン-1-イルー(1~3C)アルキル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イルー(1~3C)アルキル、メトキシカルボニル(0~3C)アルキル、エトキシカルボニル(0~3C)アルキル、プロピルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ブチルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ベンジルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、t-ブトキシカルボニル(0~3C)アルキル、フェニルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、ニトロフェニルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、プロモフェニルオキシカルボニル(0~3C)アルキル、2-ビリジルオキシ(1~3C)アルキル、4-メチルピベラジン-1-イルカルボニル(1~3C)アルキルである。さらに好ましいものは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-1-イルー(1~3C)アルキル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イルー(1~3C)アルキル、2-ビリジルオキシ(1~3C)アルキル、エトキシカルボニル(0~3C)アルキル、4-メチルピベラジン-1-イルカルボニル(1~3C)アルキルである。

XおよびYとして特に有用な元素は炭素または窒素である。

Zとして特に有用な構造はメチレン基である。

Jとして特に有用な構造はカルボニル基またはメチレン基である。

LがR³R^aNである場合、R³におけるD(CH₂)_{0~3}COとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ビバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリル等があげられる。

LがR³R^aNである場合、R³におけるD·CO·E·COあるいはD·SO₂·E·COであるアシル基としては4-(4-モルホリン-1-イル)

カルボニル} ベンゼンカルボニル、{4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル} ベンゼンカルボニル、{4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル} ベンゼンカルボニル等があげられる。

LがR³RaNである場合、R³におけるD(CH₂)₀₋₃·SO₂としては例えばトルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ビリジルスルホニル、ビリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ビリジルアミノスルホニル、ビリジルメチルアミノスルホニル等があげられる。

LがR³RaNである場合、R³におけるRbRcN·CSであるチオウレアとしてはメチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニル等があげられる。

LがR³RaNである場合、R³におけるRbRcN·COであるウレアとしてはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、バレリルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル等があげられる。

LがR³Oである場合のR³は前記のLがR³RaNの場合と同様である。

特に、LがR³Oである場合にR³として好ましい基は、例えば水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル等の低級アルキル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のアリール(1~7C)アルキル、ビリジルメチル、ビリジルエチル、ビリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル、等のヘテロアリール(1~7C)アルキル、フェニル、ハロゲノ置換フェニル等のアリール、ビリジル、ビリミジニル、フリルおよびチエニル等のヘテロアリール、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、メトキシチオカルボニル、

メチルアミノカルボニルなどのアシル基である。

(1-8C)の直鎖および分岐鎖アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、イソアミル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルである。また環状アルキルとして特に有用な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

アリール(1-7C)アルキル、ヘテロアリール(1-7C)アルキルにおけるアルキレンに関して有用な基はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびヘptaメチレンである。

アリールとして特に有用な基はフェニルである。

ヘテロアリールとして特に有用な基はピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルである。

低級アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルである。

低級アルコキシ基として特に有用な基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシおよびブトキシである。

ハロゲンとして特に有用な基はフッ素、塩素および臭素である。

化学式1において、好ましい化合物は、R⁰、R²、X、Y、Z、JおよびLが上記したもののいずれかで、R¹がフェニルである化合物である。

化学式1において、より特定した化合物としては、R⁰がフェニル基（フェニル基は独立に1つまたは2つのハロゲン、水酸基またはメチル基を有する事がある）、R¹がフェニルであり、R²がメチル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-1-イルプロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピル、4-メチルピペラジン-1-イルプロピル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イルプロピル、(2-ピリジルオキシ)プロピル、XおよびYは無置換の炭素または窒素、Zがメチレン基、Jがメチレン基、Lがメトキシ、ヒドロキシ、アセチルオキシの場合の化合物があげられる。さらに特定した好ましい化合物としては、R⁰はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルからなる群から選ばれるものであり、その他のものは前記

と同じ場合の化合物があげられる。

化学式1の化合物のうち、具体的な好ましい化合物としては、以下のものなどが挙げられる。

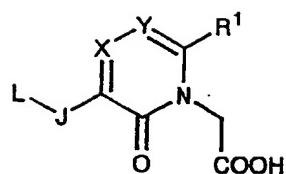
(A) 2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド(化合物番号1)、(B) 2-(5-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド(化合物番号2)、(C) 2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド(化合物番号3)、(D) 2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド(化合物番号4)、(E) 2-(5-アセチルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(F) 2-(5-メチルスルホニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(G) 2-(5-ホルミルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(H) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(I) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(J) 2-

-(4-オキソ-2-フェニル-5-(2-ピリジル)メチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル} -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(K) 2-{5-(2-ピリジン)カルボニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル} -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(L) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル} -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)} ヘキシリアセトアミド。

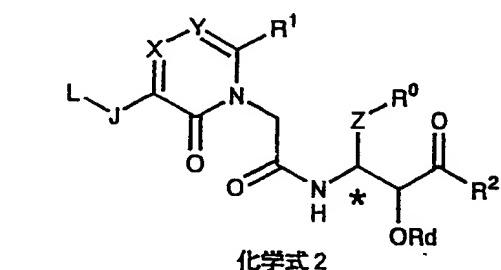
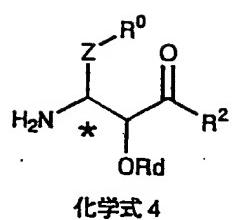
Rdとしては例えば、T. W. Greeneらの著書であるProtective Groups in Organic Synthesis (第2版) 中に記載されているような水酸基の保護基を使用する事ができる。例えば、低級アルキルカルボニル、その他のアシリル保護基、またはトリ(低級アルキル)シリル、その他のシリル保護基等が挙げられる。好ましい基としてはアセチル基、t-ブチルジメチルシリル基等を挙げる事ができる。

化学式1の化合物は、構造的に類似した複素環式化合物やペプチド化合物の製造のための化学的技術のなかで、既知の工程を含む方法によって製造する事ができる。例えば、スキーム1に示すように、化学式3と化学式4の化合物を縮合し、Rdが保護基である場合には、保護基の除去を行うことによりRdが水素であるような化学式2を導き、それを酸化し、必要に応じて分子内の他のアミノ基あるいは水酸基の保護基を脱離し、目的物である化学式1の化合物を得る事が可能である。

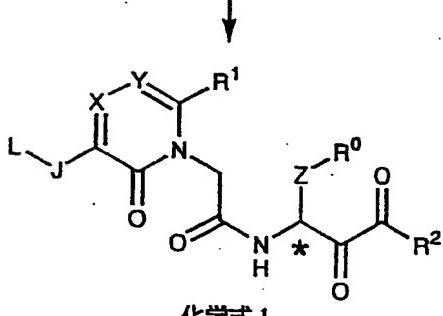
スキーム1



化学式3



化学式2



化学式1

化学式3の化合物と化学式4の化合物の縮合は、一般的なカルボン酸とアミン化合物からアミド化合物を合成する際に使用される種々の方法が適用できる。

例えば、化学式3の化合物および化学式4の化合物の反応に関与しない官能基を必要に応じて保護した後、不活性溶媒中で、化合物3で示されるカルボン酸もししくはその反応性誘導体を、化学式4で示されるアミンと、-20°C～溶媒の沸点、好ましくは-10～60°C、より好ましくは0°C～40°C、通常は室温において、縮合させることにより得ることができる。反応性誘導体としては例えば、酸クロライド、カルボキシル基のカルボジイミド誘導体などをあげることができる。また、反応性誘導体は反応系中において生成させても良く、例えば、好ましい方法としては化学式3のカルボン酸と共に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの塩基と、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド等のカルボジイミドを用いて、カルボキシル基を活性エステル等の誘導体として、化学式4のアミンと縮合反応させる方法が挙げられる。通常、化学式3の化合物と化学式4のアミン化合物の使用割合は、等モル使用すれば良いが、場合により、例えば化学式3のカルボン酸1モルに対して、化学式4のアミンを0.2～4モル、好ましくは0.5～2モル程度の範囲で使用量を変えてよい。使用する不活性溶媒は特に限定されないが、通常、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロラン等の極性溶媒が好ましい。これらの溶媒は、単独でも、また2種以上併用しても差し支えない。

化学式3の化合物のうち、好ましい化合物としては、

5-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-3-ピリミジニル酢酸（化学式5においてXが炭素、Yが窒素、Jがメチレン基、Lがヒドロキシメチル、R¹がフェニル）、5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-3-ピリミジニル酢酸（化学式5においてXが炭素、Yが窒素、Jがメチレン基、Lがアセチルオキシメチル、R¹がフェニル）、5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロ-3-ピリミジニル酢酸（化学式5においてXが炭素、Yが窒素、Jがメチレン基、Lがメトキシメチル、R¹がフェニル）等があげられる。

また、化学式4の化合物のうち好ましい化合物としては、次のものがあげられ

る。

2-アミノ-7-(1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルヘプタン

2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)ヘプタン

当業者にとっては明らかなように、出発物質の合成には様々な合成経路をとることが可能である。

例えば、化学式4の化合物またはその塩は、対応するオキサゾリジンのケトン誘導体に対して、常法によりアミノ基の脱保護反応およびオキサゾリジンの開環反応を行うことにより、容易に得られる。また、該オキサゾリジンのケトン誘導体は、次の(1)～(4)の工程に示すように合成することが出来る。

(1) R. NishizawaらによりJ. Med. Chem., 20(4), 510-515.に報告された方法に従い、アミノ酸を原料として3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換又は無置換フェニル酪酸を容易に合成することができる。

原料として使用するアミノ酸は市販品、例えば置換又は無置換フェニルアラニンなどを用いることができる。また市販品として入手できない場合には既存のアミノ酸合成反応、例えば市販のアセトアミドマロン酸エステルおよび置換ベンジルハライドとの縮合反応を行った後、エステルの加水分解とそれに引き続く脱炭酸反応、およびアミノ基の脱保護反応を行うことにより望みのアミノ酸、例えば芳香環上に置換基の導入された置換フェニルアラニンなどを得ることが可能である。

(2) 得られた3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換又は無置換フェニル酪酸の3-アミノ基を適当な保護基、例えばt-ブチルオキシカルボニル基などで保護した後、N, O-ジメチルヒドロキシリアルミンあるいはその塩と通常の縮合反応を用いて縮合することにより、3-N-保護アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換又は無置換フェニル酪酸-N, O-ジメチルヒドロキシリアルミドへ導くことができる。

(3) 得られたアミドを常法、例えば2, 2-ジメトキシプロパン中、触媒量のp-トルエンスルホン酸処理などの方法を用いることにより、3-N-保護-5-(N-メトキシ-N-メチル)カルバモイル-2, 2-ジメチル-4-置換又は無置換フェニルメチルオキサゾリジンが容易に得られる。

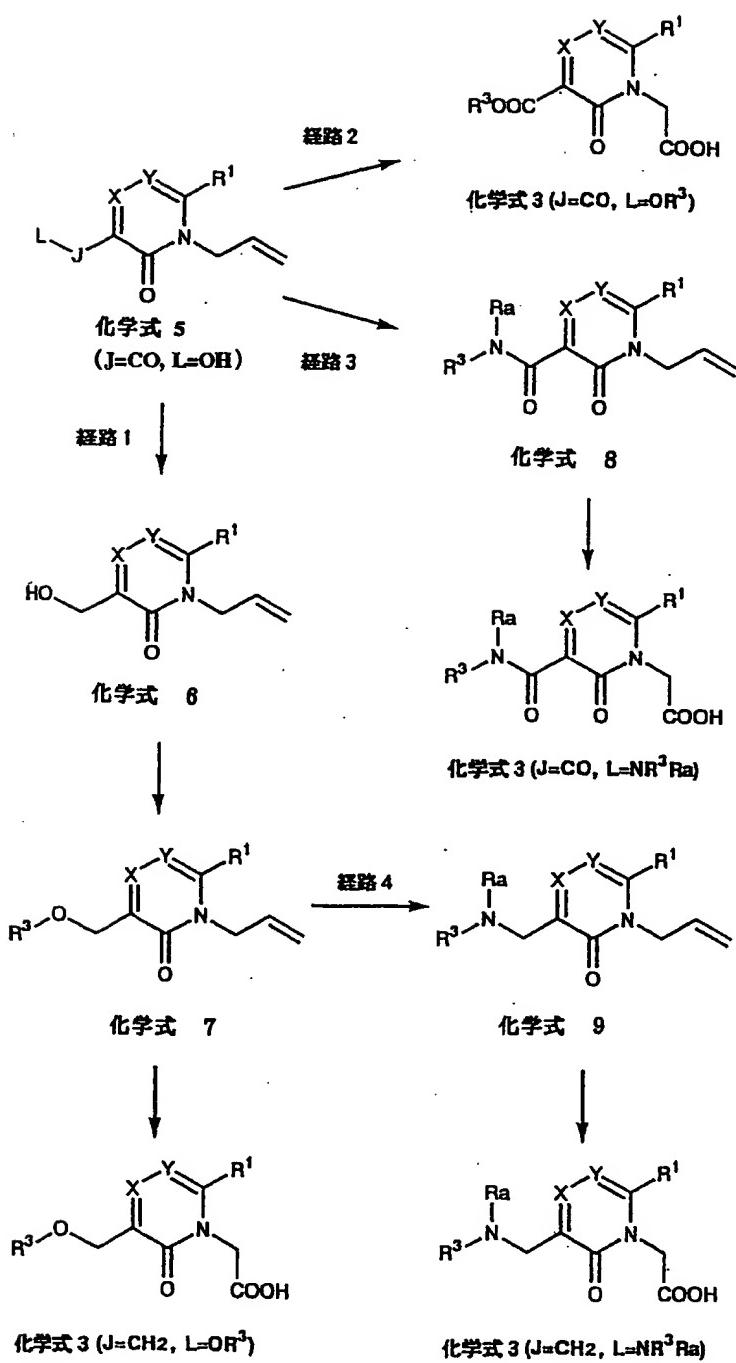
(4) 得られたアミドは、当業者にとっては明らかなように活性アミドとして知られている。従って、以下の操作を行うことにより容易にケトン体へ導くことが出来る。具体的には、オキサゾリジンを既存の反応、例えば特開平8-143517号公報に開示されている方法を応用し、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下、テトラヒドロフランのような溶媒中における基R²に対応するグリニヤール試薬での処理などを行うことによりN, O-ジメチルヒドロキシリルアミノ基を基R²に置換し、基R²を導入したオキサゾリジンのケトン誘導体を合成することができる。

中間物質である化学式3の化合物は、可能な合成経路の一つに従えば以下のように合成する事ができる。

X=炭素、Y=窒素である化学式3の化合物の合成は以下のようにして行うことができる。

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLCが出願した特開平5-286946に記載された方法に従えば、化学式5(X=炭素、Y=窒素、J=カルボニル基、L=エトキシ基または水酸基)の化合物を得る事ができる。この化学式5を鍵中間体としてスキーム2における経路1~4の誘導を行う事により、JおよびLの組み合わせが異なる化学式3の化合物を、以下に記載する(1)~(4)の方法により容易に合成する事が可能である。

スキーム 2



(1) 化学式 3においてJ=メチレン基、L=OR³の化合物。

化学式5のJ=カルボニル基、L=水酸基の化合物は、常法に従いオキサリルクロリド等の反応剤と処理する事により酸塩化物に導く事ができる。得られた酸塩化物を適当な還元剤、例えばリチウムトリー-t-ブトキシアルミニウムヒドリドを用いてテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、アルゴンのような不活性ガス雰囲気下で還元反応を行う事により化学式6（化学式5においてJ=メチレン基、L=水酸基）の化合物へ誘導できる。必要に応じて化学式6の水酸基を保護して化学式7（化学式5において、J=メチレン基、L=OR³）の化合物へと導いた後、常法に従って四酸化ルテニウムなどを用いて直接的に、あるいは四酸化オスミウムなどを用いて1, 2-ジオールを経由する間接的な方法等によりオレフィンの酸化開裂反応を行う事により、J=メチレン基、L=OR³である化学式3の化合物を合成する事が可能である。

(2) 化学式3においてJ=カルボニル基、L=OR³の化合物。

経路2に従い、上記(1)に示した化学式5の酸塩化物を、例えば塩化メチレンやテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、必要に応じて4-ジメチルアミノピリジンのような塩基の存在化にR³OHで示されるアルコールと処理する事により、J=カルボニル基、L=OR³である化学式5の化合物へ導びく事ができる。この化合物のオレフィン部分を酸化開裂する事により、J=カルボニル基、L=OR³である化学式3の化合物を合成する事が可能である。

(3) 化学式3においてJ=カルボニル基、L=NR³R_aの化合物。

経路3に従い、上記(2)と同様に、上記(1)に示した化学式5の酸塩化物をR³R_aNHで示されるアミンと処理する事により、J=カルボニル基、L=NR³R_aである化学式8（化学式5において、J=カルボニル基、L=OR³）の化合物を得た後、該化合物のオレフィン部分の酸化開裂反応を行う事により、J=カルボニル基、L=NR³R_aである化学式3の化合物を合成する事ができる。

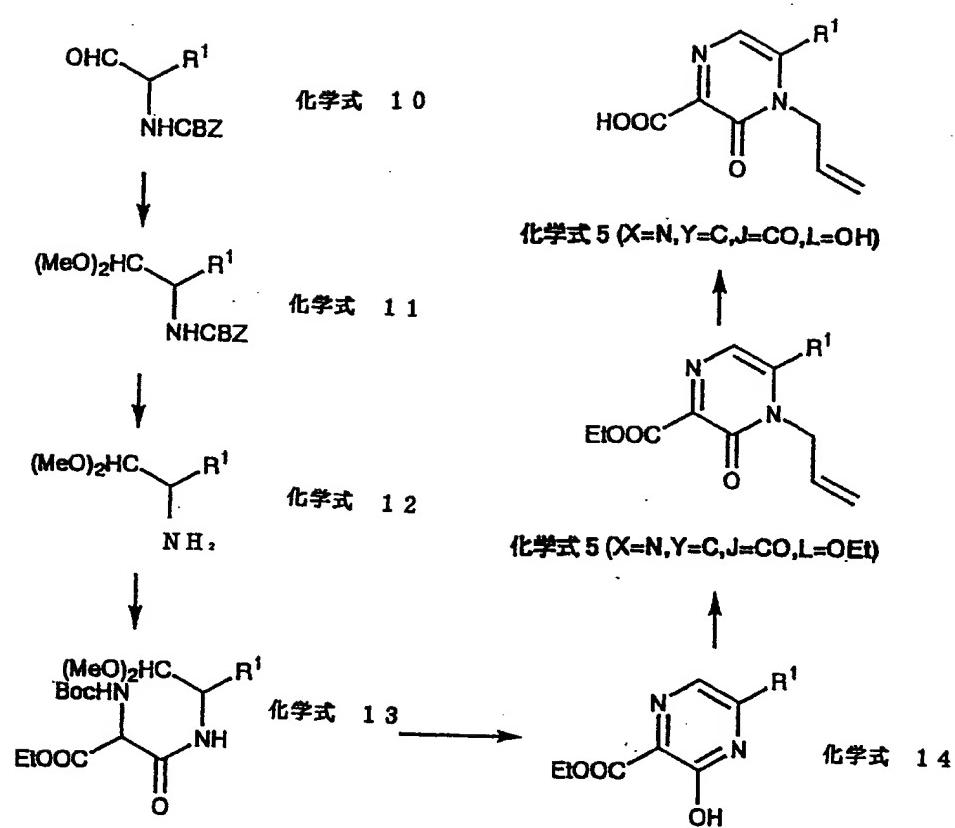
(4) 化学式3においてJ=メチレン基、L=NR³R_aの化合物。

上記(1)記載の方法で合成する事ができる、R³がメチルスルホニル等の

脱離基である化学式 7（化学式 5において、J=メチレン基、L=OR³）の化合物を、経路 4に従って塩化メチレンのような不活性溶媒中、アルゴンのような不活性ガス雰囲気下で直接、あるいは常法に従ってヨウ化ナトリウムなどの添加により反応系内でL=OR³からL=ハロゲンへと変換した後、必要に応じてトリエチルアミンなどの塩基の存在下に、R³R^aNHで示されるアミンなどと処理する事により化学式 9（化学式 5において、J=メチレン基、L=NR³R^a）の化合物へ導く事ができる。化学式 9のオレフィン部分を酸化開裂反応に供する事により、J=メチレン基、L=NR³R^aである化学式 3の化合物を合成する事ができる。

また、化学式 3においてXが窒素、Yが炭素で示される中間物質は、利用可能な合成経路の一つに従えば、スキーム 3に示した経路でXが窒素、Yが炭素である化学式 5の化合物を合成した後、スキーム 2に従って上記（1）に記載した方法に準じて処理することにより、得ることができる。以下にXが窒素、Yが炭素である化学式 5の化合物の製造法を記載するが、スキーム 3において、Bocはt-ブチルオキシカルボニル基を、またCBZはベンジルオキシカルボニル基を示す。

スキーム 3

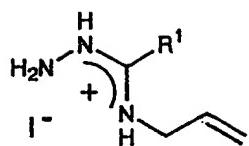


D. H. Richらにより *J. Org. Chem.* 43 (18), 3624–3626 (1978) 誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式 10 で示されるアルデヒドを容易に合成する事ができる。このアルデヒドを、酸触媒下に適当なアルコール（この場合はメタノール）と処理する事により、化学式 11 で示される化合物へ導く事ができる。化学式 11 のベンジルオキシカルボニル基を既存の方法で加水素分解することにより、化学式 12 で示される化合物への変換が可能である。化学式 12 のアミンと *t*-ブチルオキシカルボニルアミノマルク酸モノエステルとを常法により縮合する事により、容易に化学式 13 の化合物を得る事ができる。

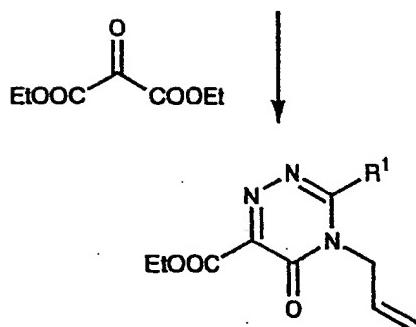
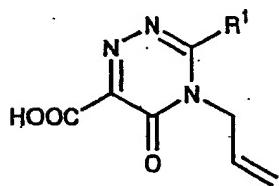
H. Taguchiらによって、*Peptide Chemistry*, 160–172 (1995) 誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式 13 の閉環反応を行い、化学式 14 で示される化合物へ変換する事が出来る。化学式 14 の化合物をアルキル化剤の存在下に適当な塩基と処理する事により、X=窒素、Y=炭素、J=カルボニル基およびL=エトキシ基である化学式 5 の化合物を合成する事が可能である。得られた化合物のカルボキシル保護基を常法に従つて除去する事により、鍵中間体である化学式 5 のX=窒素、Y=炭素、J=カルボニル基、L=水酸基である化合物に容易に導くことができる。

さらに化学式 3において X および Y が共に窒素である中間物質は、利用可能な合成経路の一つに従えば、スキーム 4 に示した経路で、X および Y が共に窒素である化学式 5 の化合物を合成した後、スキーム 2 に従つて、上記 (1) に記載した方法に準じて処理する事により、合成される。以下に X および Y が共に窒素で示される化学式 5 の化合物の製造法を記載する。

スキーム 4



化学式 15

化学式 5 ($X=N, Y=N, J=\text{CO}, L=\text{OEt}$)化学式 5 ($X=N, Y=N, J=\text{CO}, L=\text{OH}$)

H. - J. Metz および H. Neunhoeffer により Chem. Ber. 115, 2807-2818 (1982) 誌上で報告された合成法を用いる事により、化学式 1 で示されるアミドラゾンを合成する事が可能である。このアミドラゾンを単離・精製する事無く、適当な塩基の存在下にジエチルケトマロネートとの環化反応を行う事により、化学式 5 の $X = Y = \text{窒素}$ 、 $J = \text{カルボニル基}$ 、 $L = \text{エトキシ基}$ の化合物へ導く事ができる。得られた化合物のカルボキシル保護基を既存の方法で加水分解することにより、 $X = Y = \text{窒素}$ 、 $J = \text{カルボニル基}$ 、 $L = \text{水酸基}$ である化学式 3 の化合物への変換が可能である。なお、化学式 1 の化合物の製造のために用いられる上記中間体合成工程や中間体自体も本発明に包含されるものである。

化学式 1 の化合物の合成は以下の (A) ~ (I) に記載する方法によって行う事ができ、また後記するように同様な基を有する中間体等もそれに準じた方法で製造することが出来る。なお、ここで用いられる各記号および基の意味は、先に記載した通りである。

(A) 化学式 2 で示されるアルコールの酸化反応による合成。

もし酸化を行う反応条件において基 L が無保護のままで安定でない場合には、酸化を行う前にアミノ基やヒドロキシル基の水素原子を適当な R^3 (水素を除く) あるいは $R\alpha$ (水素を除く) で置換して、アミノ基あるいは水酸基を保護し、酸化後に保護基を除去することが望ましいか、あるいは必要となる。酸化反応の簡便な方法としては過剰のジメチルスルホキシドおよび水溶性カルボジイミドをトリフルオロ酢酸ピリジニウムを触媒とし、例えば後述の実施例 2 (7) に示したように、塩化メチレンのような不活性溶媒中、室温程度の温度で反応させるものである。他の有用な方法としてはオキサリルクロリド、ジメチルスルホキシドおよび三級アミンを使用する酸化あるいは塩化メチレン中のクロロクロム酸ピリジニウムでの酸化などが挙げられる。

(B) アミノ保護基を有する化学式 1 の化合物からの、アミノ保護基除去による遊離のアミノ基を含む化学式 1 の化合物の合成 (一例を挙げれば R^3 および $R\alpha$ のいずれかが水素であり、他方がアルキル等の基である化学式 1 の化合物の場

合には、R³およびR_aのいずれかが、例えばt-ブトキシカルボニル基のような、置換のための一級アミノ基の保護および活性化を目的として導入されたアミノ保護基の除去による合成を含む。)

化学式1におけるアミド結合を開裂するものでなければ、アミノ保護基の慣用的な除去法はいずれも使用できる。例えば1, 4-ジオキサンのような不活性溶媒中における塩化水素のような強酸処理によるアミノ保護基の除去、或いはメタノール中、p-トルエンスルホン酸共存下による加熱処理によるアミノ保護基の除去などが挙げられる。

(C) R³がアシル基である化学式1の化合物の合成。

R³が水素である、化学式1の化合物のアミノ基あるいは水酸基を常法によりアシル化することにより得ることができる。簡便な方法としては、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中、アシル基に対応する酸ハロゲン化物によるアシル化である。他の有用な方法としては対応するカルボン酸とカップリング試薬の使用による縮合反応などが挙げられる。カップリング試薬としては例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等のカルボジイミドなどが挙げられる。また、縮合反応の補助剤として例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを添加しても良い。

(D) R¹またはR²上に基COOR_a、CONR_bR_cを有するか、またはR²が基COOR_a、CONR_bR_cである化学式1の化合物を得るには、対応する基R_aを有するHOR_aで表される化合物、対応する基R_bR_cを有するHN R_bR_cで表される化合物と、R¹またはR²上に基COOH(あるいは、その反応性誘導体)を有する化学式1の化合物もしくはR²が基COOH(あるいは、その反応性誘導体)である化学式1の化合物との反応(アシル化反応)によって得ることができる。

(E) R³がスルホニル基である化学式1の化合物は、R³が水素である一級アミノ基を有する化学式1の化合物を、対応するスルホニルクロリドなどでスルホニル化する(スルホニル化反応)ことにより得ることができる。この場合、室温または氷冷下において三級アミンの存在下にテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で反応を行う事ができる。スルホニルクロリドが市販品として入手できな

い場合にも、従来法により望みのスルホニルクロリドを合成する事ができる。

(F) R^3 が水素を除くRaである化学式1の化合物はハロゲン、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ等の通常の脱離基Mを有するRa-Mで示される化合物と、 R^3 が水素であるアミノ基または水酸基を有する化学式1の化合物との反応（置換反応）によって得ることができる。

(G) R^1 、 R^2 およびLのうち少なくとも1つがアリールまたはヘテロアリールの環上に置換基として水酸基を持つ化学式1の化合物は、アリールまたはヘテロアリール基上に低級アルコキシ置換基または低級アシルオキシ置換基などを有する化学式1の化合物から、該化合物におけるアルキルエーテルまたはアシルオキシエステルを常法により開裂すること（開裂反応）により得ることができる。簡便な方法としては、アシルオキシ基の酸またはアルカリ条件下での加水分解反応などが挙げられる。

(H) R^1 または R^2 がカルボキシル置換を有するかまたは R^2 がカルボキシル基（基COORaのRaが水素）である化学式1の化合物は、対応するカルボキシル基の保護体であるエステル化合物のエステル基の除去反応によって得ることができる。この反応は、水酸化ナトリウムなどによる加水分解や、ベンジルエ斯特ルの場合における加水素分解およびt-ブチルエ斯特ルの酸性条件における分解などがある。

(I) 基Lにおいて、 R^3 がRbRcNCOまたはRbRcNCSであり、Rcが水素の場合の化学式1の化合物は、化学式RbNCOまたはRbNCSで示される対応するイソシアナートまたはチオイソシアナートと、アミノ基あるいはヒドロキシル基を有する化学式1の化合物との反応（アシル化反応）によって得ることができる。

なお、上記(A)において原料として使用する化学式2のアルコール化合物は前記したように化学式3の化合物と化学式4の化合物とを縮合させることにより得ることができる。また、上記(A)(B)(C)(D)(E)(F)(G)(H)および(I)は、化学式1の化合物を得るための反応であるが、この方法に準じて、中間物質である化学式2および化学式3において同様な基を有する化合物を得る

ことができる。

これまでに述べた合成工程の全ての部分に関して、保護基を用いる事が望ましい場合がある。この保護基は最終生成物あるいは目的物が合成された段階で除去する事ができる。

当業者には明らかなように、本発明の出発物質、中間体および最終生成物を導く一連の工程は、縮合の方法、保護基の除去法などに関して適切な配慮をすれば、変更する事が可能である。

本発明において薬理学的に許容される塩としては、化学式1の化合物が酸性化合物である場合には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または薬理学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基（例えばN-メチルビペラジン、モルホリン等）から得られる塩等が挙げられる。また、化学式1の化合物が塩基性化合物である場合には、薬理学的に許容されるアニオンを生じる酸（硫酸、蟻酸、酢酸など）を用いる事により生成する酸付加塩等が挙げられる。

本化合物がキマーゼ阻害剤として用いられる場合は、単独または賦形剤あるいは担体と混合して注射剤、吸入剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、坐剤、点眼剤、貼付剤、軟膏剤、スプレー剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬理学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコース、マンニトール等の糖類が望ましい。経口剤の場合、でんぶん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等が望ましい。

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが通常0.1～100重量%好ましくは1～98重量%である。例えば注射剤の場合には、通常0.1～30重量%、好ましくは1～10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年令、体重、症状、治療目的等により決定されるが、治療量は一般に、非経口投与で1～100mg/kg・日、経口投与で5～500mg/kg・日である。

本化合物は低毒性であり、また、いずれの化合物も連続投与による毒性の蓄積性が小さいことが特徴的である。例えば、本化合物をハムスターに100mg/kgの投与量で1日2回、3週間経口投与しても何ら毒性の徵候はみられなかつた。

実施例

以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、何ら本発明を限定するものではない。

また、実施例において特に断りの無い場合、次の操作法を用いた。

(1) 溶媒の濃縮はロータリーエバボレーターを用い、50°C以下の温度の湯浴上で5～20mmHgの減圧下に行った。

(2) シリカゲルクロマトグラフィーは、富士シリシア製(BW-820MH)を用いて行った；分取薄層クロマトグラフィーはMerck社製TLCプレート(シリカゲル60F254、20×20cm)を用い、0.25mm厚あるいは0.5mm厚のものを必要に応じて使用した；溶出溶媒および展開溶媒の比率は、容量/容量で表した。

(3) 融点は未補正で、(dec)は分解を示す；融点を記載した物質に関しては、実施例の方法で合成した物であり、同一の方法で合成した場合でも結晶多型を有する場合には、記載値と異なる融点を示す可能性がある。

(4) 最終生成物は満足すべき核磁気共鳴(NMR)スペクトルを与えた；NMRはVarian社製Gemini-200(200MHz)を用い、内部標準物質としてテトラメチルシラン(TMS)を基準としたppmで記載した；検出されたシグナルの形に関しては慣用的な略称を用いた。

(5) 質量(Mass)スペクトルはVG社製VG AutoSpecを用い、EI法あるいはFAB法で測定した。

(6) 赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光株式会社製赤外分光光度計 (A-202) を用い、標準物質としてはポリスチレンフィルムを用いた。

(7) 一般に反応の追跡にはTLCを用いた; 反応時間に関しては単なる例示であり、必ずしも最適な時間を記載したものではない。

(8) 収量は説明上記載した物であり、必ずしも最適な方法で合成された物と一致する訳ではない; より大量の物質が必要な場合には、その物質の必要量を得るため、合成を繰り返し行った。

実施例 1

中間体として用いた2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)ヘプタン・2p-トルエンスルホン酸塩の合成は以下の通りに行った。

(1) (4S, 5R)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-5-{3-(1-オキソ)ブテニル}-4-フェニルメチルオキサゾリジン。

(4S, 5R)-3-t-ブチルオキシカルボニル-5-(N-メトキシ-N-メチル)カルバモイル-2, 2-ジメチル-4-フェニルメチルオキサゾリジン (37.85 g, 100 mmol) を窒素雰囲気下にジエチルエーテル (100 ml) およびテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、-15°Cでアリルマグネシウムプロミド (1モル、ジエチルエーテル溶液、120 ml, 120 mmol) を滴下した後、室温へ昇温した。30分後に反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル200 g、ヘキサン/酢酸エチル=14/1) で精製する事により、目的化合物 (14.44 g、収率40%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.53 (1H, s)、2.75-3.35 (4H, complex)、4.25 (1H, br. s)、4.43 (1H, br. s)、5.00 (1H, br. d, J=18.1 Hz)、5.12 (1H, dd, J=1.3, 10.2 Hz)、5.80 (1H, m)、7.16-7.36 (5

H, complex)。

(2) (4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 5 - {3 - (1 - ヒドロキシ) プテニル} - 4 - フェニルメチルオキサゾリジン。

ジエチルエーテル (100 ml) を -10°C に冷却し、窒素雰囲気下に水素化リチウムアルミニウム (610 mg, 16.1 mmol) を加えた後、-72°C に冷却した。この溶液に (4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 5 - {3 - (1 - オキソ) プテニル} - 4 - フェニルメチルオキサゾリジン (14.44 g, 40.2 mmol) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液を 30 分間で滴下した。20 分後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を滴下し、室温へ昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮する事により、目的化合物 (14.49 g、収率 100%) を得た。

MS ; m/z = 362 (M+1)。

(3) (4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - フェニルメチル - 5 - {3 - (1 - フェニルメチルオキシ) プテニル} オキサゾリジン。

(4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 5 - {3 - (1 - ヒドロキシ) プテニル} - 4 - フェニルメチルオキサゾリジン (14.49 g, 40.1 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、窒素雰囲気下に臭化ベンジル (5.8 ml, 48.1 mmol) および水素化ナトリウム (1.92 g, 48.1 mmol) を加えて加熱還流した。7 時間後、加熱を止めて放冷した後、酢酸エチルで希釈し蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 200 g、ヘキサン / 酢酸エチル = 14 / 1) で精製する事により、目的化合物 (17.11 g、収率 95%)

を得た。

MS ; m/z = 452 (M+1)。

(4) (4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - フェニルメチル - 5 - {4 - ヒドロキシ - 1 - フェニルメチルオキシ} プチルオキサゾリジン。

(4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - フェニルメチル - 5 - {3 - {1 - フェニルメチルオキシ} プテニル} オキサゾリジン (17. 11 g, 37. 9 mmol) をテトラヒドロフラン (76 ml) に溶解して窒素雰囲気下に氷冷した。9-BBN (0. 5 モル、テトラヒドロフラン溶液、164 ml, 82 mmol) を適当した後、室温で一晩攪拌した。反応溶液を氷冷した後、メタノール (5 ml)、6 標定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および 30 % 過酸化水素水溶液 (60 ml) を順次滴下した。反応溶液から析出した固体を濾別した後、酢酸エチルで希釈し、水層を分離した。有機層を 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 300 g、ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1 から 1 / 1) で精製する事により、目的化合物 (15. 2 g、収率 85 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1. 35 - 1. 67 (19H, complex), 2. 65 - 2. 95 (1H, br. m), 3. 13 - 3. 54 (4H, complex), 3. 97 - 4. 14 (2H, complex), 4. 54 (2H, br. s), 7. 10 - 7. 34 (10H, overlapped with solvent peak) : MS ; m/z = 470 (M+1)。

(5) (4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - フェニルメチル - 5 - {1 - フェニルメチルオキシ - 4 - (2 - ピリジルオキシ)} プチルオキサゾリジン。

(4S, 5R) - 3 - t - プチルオキシカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 -

フェニルメチル-5-(4-ヒドロキシ-1-フェニルメチルオキシ)ブチルオキサゾリジン(36.84g、78.4mmol)をテトラヒドロフラン(390ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下に2-ブロモピリジン(7.9ml、82.4mmol)およびt-ブトキシカリウム(11.1g、94.1mmol)を加えて加熱還流した。1.5時間後、加熱を止めて放冷した後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル350g、ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製する事により、目的化合物(42.13g、収率98%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; 1.34-1.80(19H, complex), 2.65-2.98(1H, br. m), 3.10-3.41(2H, complex), 3.93-4.23(4H, complex), 4.51(2H, br. s), 6.68(1H, d, J=8.4Hz), 6.80-6.89(1H, m), 7.07-7.33(10H, overlapped with solvent peak), 7.50-7.60(1H, m), 8.11-8.16(1H, m); MS; m/z=547(M+1)。

(6)(4S, 5R)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニルメチル-5-{1-ヒドロキシ-4-(2-ピリジルオキシ)}ブチルオキサゾリジン。

(4S, 5R)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニルメチル-5-{1-フェニルメチルオキシ-4-(2-ピリジルオキシ)}ブチルオキサゾリジン(42.13g、77.1mmol)をエタノール/シクロヘキセン(2/1、770ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下に20%水酸化パラジウム炭素(4.2g、10重量%)を加えて加熱還流した。2.5時間後、加熱を止めて放冷した後、触媒を濾別して濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル280g、ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=50/10/1)で精製する事により、目的化合物

(30.46 g、収率87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.01-1.81 (17H, complex)、
2.40 (1H, d, J=4.4 Hz)、2.67-2.85 (1H, br. m)、
3.13-3.34 (2H, complex)、3.75 (1H, dd, J=3.
8, 6.6 Hz)、3.81-4.32 (4H, complex)、6.69 (1
H, d, J=8.4 Hz)、6.80-6.89 (1H, m)、7.09-7.
33 (5H, complex)、7.51-7.61 (1H, m)、8.11-
8.16 (1H, br. dd, J=1.7, 5.0 Hz)。

(7)(4S)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-4-フェニルメチル-5-{1-オキソ-4-(2-ピリジルオキシ)}ブチルオキサゾリジン。

(4S)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2,2-ジメチル-4-フェニルメチル-5-{1-ヒドロキシ-4-(2-ピリジルオキシ)}ブチルオキサゾリジン (16.20 g, 35.5 mmol) を塩化メチレン (180 ml) に溶解し、窒素雰囲気下にピリジン (1.4 ml, 17.7 mmol) およびジメチルスルホキシド (12.6 ml, 177 mmol) を加えて氷冷した。トリフルオロ酢酸 (4.1 ml, 53.2 mmol) を滴下した後、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (20.8 g, 106 mmol) を加えて室温へ昇温した。1時間後、反応溶液を蒸留水および飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 160 g、ヘキサン/酢酸エチル/メタノール = 50/10/1) で精製する事により、目的化合物 (15.58 g、収率97%)を得た。この化合物は放置する事により、結晶化した。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.09-1.80 (15H, complex)、
1.88-2.09 (2H, m)、2.38-3.34 (4H, complex)、

4. 14 - 4. 34 (3 H, complex)、4. 34 - 4. 57 (1 H, m)、
 6. 53 - 6. 72 (1 H, m)、6. 77 - 6. 93 (1 H, m)、7. 11
 - 7. 38 (5 H, complex)、7. 54 - 7. 62 (1 H, m)、8.
 04 - 8. 16 (1 H, m)。

(8) 2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-
 ピリジルオキシ)ヘプタン・2 p-トルエンスルホン酸塩。

(4S)-3-t-ブチルオキシカルボニル-2, 2-ジメチル-4-フェニ
 ルメチル-5-{1-オキソ-4-(2-ピリジルオキシ)}ブチルオキサゾリ
 ジン (13. 63 g, 30. 0 mmol) をエタノール (60 ml) に溶解し、
 p-トルエンスルホン酸1水和物 (11. 4 g, 60. 0 mmol) を加えて2
 時間加熱還流した後、反応溶液を減圧濃縮する事により、目的化合物 (21. 7
 g, 定量的)を得た。本実施例中の工程においては、本化合物は単離・精製する
 事無く、濃縮残渣を直接に次工程へと使用した。

MS ; m/z = 315 (M+1)。

実施例 2

2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒ
 ドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-
 6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド(化合物番号1)の合成は、
 以下の通りに行った。

(1) 3-アリル-5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ
 ピリミジン-4-オン。

3-アリル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-5-カ
 ルボン酸 (10. 0 g, 39 mmol) を塩化メチレン (78 ml) に溶解し、
 ジメチルホルムアミド (0. 03 ml, 0. 39 mmol) およびオキサリルク
 ロリド (7. 48 ml, 78 mmol) を加えて室温で2. 5時間攪拌した。反
 応溶液を減圧濃縮して得られた結晶性残渣を乾燥した後、ジグライムに懸濁して
 アルゴン雰囲気下に-78°Cに冷却した。リチウムトリ- t-ブトキシアルミニ

ウムヒドリド（29.75 g、117 mmol）のジグライム溶液を加えて3時間攪拌した後、室温へ昇温した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、濃塩酸と飽和食塩水の混合溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をテトラヒドロフラン（200 ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下に氷冷した。この溶液にリチウムトリートブトキシアルミニウムヒドリド（9.91 g、39 mmol）を加えて30分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル／メタノール／ヘキサンから結晶化する事により、目的化合物（5.03 g、収率63%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)；4.56 (2H, m)、4.62 (2H, s)、4.55 (1H, br. d, J=17.2 Hz)、5.22 (1H, br. d, J=10.5 Hz)、5.78-5.98 (1H, m)、7.49 (5H, comp lex)、7.99 (1H, s) : MS ; m/z = 243 (M+1)。

(2) 5-アセチルオキシメチル-3-アリル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン。

3-アリル-5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン（1.0 g、4.13 mmol）をピリジン（4.1 ml）に溶解し、無水酢酸（0.78 ml、8.12 mmol）および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えて3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40 g、ヘキサン／酢酸エチル=1/1）で精製する事により、目的化合物（791 mg、収率67%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃)；2.14 (3H, s)、4.56 (2H, br. d t, J=1.5, 5.4 Hz)、4.95 (1H, br. d, J=17.2 Hz)、

5.09 (2H, s)、5.20 (1H, br. d, J=10.3 Hz)、5.78-5.98 (1H, m)、7.49 (5H, complex)、8.05 (1H, s) : MS ; m/z = 285 (M+1)。

(3) 5-アセチルオキシメチル-2-フェニル-3-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン。

5-アセチルオキシメチル-3-アリル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (791 mg, 2.76 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、4-メチルモルホリン-N-オキシド (50重量%水溶液、1.3 ml, 5.52 mmol) および四酸化オスミウム (4%水溶液、1.28 ml, 0.20 mmol) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 32 g、酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製する事により、目的化合物 (580 mg、収率 66%) を得た。

1H-NMR (CDCl₃) ; 2.14 (3H, s)、2.48 (1H, br. t, J=6.6 Hz)、3.31-3.60 (3H, complex)、3.81-3.95 (1H, m)、4.10-4.18 (2H, complex)、5.09 (2H, s)、7.42-7.55 (5H, complex)、8.10 (1H, s) : MS ; m/z = 319 (M+1)。

(4) 5-アセチルオキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イルーアセトアルデヒド。

5-アセチルオキシメチル-2-フェニル-3-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (580 mg, 1.82 mmol) をテトラヒドロフラン (9 ml) に溶解し、過沃素酸ナトリウム (468 mg, 2.19 mmol) の水溶液 (5.8 ml) を室温で加え、2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する事により結晶性残渣として目的化合物（471mg、収率90%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 2.14 (3H, s)、4.76 (2H, s)、5.08 (2H, s)、7.39-7.55 (5H, complex)、8.11 (1H, s)、9.62 (1H, s) : MS ; m/z = 287 (M+1)。

(5) 5-アセチルオキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-アセトアルデヒド (471mg、1.64mmol) を2-メチル-2-プロパノール(8.2ml)に溶解し、2-メチル-2-ブテン(0.76ml、7.22mmol)、リン酸水素2ナトリウム(233mg、1.64mmol)の水溶液(2.3ml)および亜塩素酸ナトリウム(519mg、5.74mmol)の水溶液(5.2ml)を室温で加えて一晩攪拌した。反応溶液をクロロホルム/2-プロパノール(3/1)の混合溶液で希釈した後、20%クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮する事により、目的化合物(720mg、定量的)を得た。

¹H-NMR {CDCl₃+ (CD₃)₂SO} ; 2.13 (3H, s)、4.57 (2H, s)、5.07 (2H, s)、7.51 (5H, complex)、8.80 (1H, s) : MS ; m/z = 301 (M-1)。

(6) 2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド。

5-アセチルオキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-酢酸(720mg、2.38mmol)および2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)ヘプ

タン・2 p-トルエンスルホン酸塩 (1. 66 g、2. 38 mmol) をジメチルホルムアミド (6 ml) およびテトラヒドロフラン (6 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷した。この溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (306 mg、2. 86 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (548 mg、2. 86 mmol) および 4-メチルモルホリン (0. 1 ml、9. 52 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 120 g、ヘキサン/酢酸エチル/メタノール = 10/10/1) で精製する事により、目的化合物 (488 mg、収率 50%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1. 94-2. 10 (2H, complex)、2. 13 (3H, s)、2. 44-2. 62 (1H, m)、2. 68-2. 87 (1H, m)、2. 94-3. 00 (2H, complex)、3. 87 (1H, d, J = 3. 9 Hz)、4. 06-4. 10 (1H, m)、4. 17-4. 30 (2H, complex)、4. 32-4. 50 (2H, complex)、4. 62-4. 77 (1H, m)、5. 07 (2H, s)、6. 40 (1H, d, J = 9. 3 Hz)、6. 64 (1H br, d, J = 8. 3 Hz)、6. 79-6. 87 (1H, m)、7. 05-7. 28 (5H, overlapped with solvent peak)、7. 41-7. 57 (6H, complex)、8. 05-8. 10 (2H, complex) : MS ; m/z = 599 (M+1)。

(7) 2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド (化合物番号 1)。

2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド (154 mg、

0. 256 mmol) を塩化メチレン (0. 3 ml) に溶解した後氷冷し、ジメチルスルホキシド (0. 27 ml, 3. 84 mmol)、トリフルオロ酢酸ピリジン塩 (24. 7 mg, 0. 128 mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (147 mg, 0. 769 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、蒸留水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 16 g、塩化メチレン/酢酸エチル = 2 / 1 から 1 / 1) で精製する事により、目的化合物 (111 mg、収率 73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 2. 00-2. 15 (3H, complex)、2. 75-3. 07 (4H, complex)、4. 31 (2H, t, J = 6. 2 Hz)、4. 47 (2H, s)、5. 06 (2H, s)、5. 28-5. 38 (1H, m)、6. 63 (1H, br. d, J = 6. 4 Hz)、6. 70 (1H, d, J = 8. 4 Hz)、6. 82-6. 89 (1H, m)、7. 03-7. 24 (5H, overlapped with solvent peak)、7. 42-7. 60 (6H, complex)、8. 07-8. 14 (2H, complex) : MS ; m/z = 597 (M+1)。

実施例 3

2-(5-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリニアセトアミド (化合物番号 2) の合成は以下のように行った。

2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリニアセトアミド (化合物番号 1, 30. 0 mg, 0. 05 mmol) を 1, 4-ジオキサン (1 ml) に溶解し、3 規定塩酸水溶液 (1. 7 ml, 5 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液を

酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮する事により、目的化合物（23 mg、収率 83%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 2.03 (1H, m)、2.75-3.34 (4H, complex)、4.29 (2H, t, J=6.2 Hz)、4.46 (2H, s)、4.58 (2H, s)、5.19-5.30 (1H, m)、6.70 (1H, br. d, J=8.3 Hz)、6.79-6.89 (2H, complex)、7.03-7.24 (5H, complex)、7.43-7.60 (6H, complex)、8.02 (1H, s)、8.08-8.13 (1H, m) : MS ; m/z = 555 (M+1)。

実施例 4

2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリルアセトアミド（化合物番号3）の合成は以下のように行った。

(1) 3-アリル-5-メトキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン。

3-アリル-5-ヒドロキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (100 mg、0.413 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、氷冷しながらヨウ化メチル (0.3 ml、2.07 mmol) および水素化ナトリウム (65%油性、18 mg、0.496 mmol) を加えて 1.5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 5 g、ヘキサン/酢酸エチル/メタノール = 10/10/1）で精製する事により、目的化合物 (79 mg、収率 75%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 3.50 (3H, s)、4.43 (2H, s)、4.

5.5 (2 H, m)、4.94 (1 H, m)、5.19 (1 H, m)、5.78-5.97 (1 H, m)、7.48 (5 H, complex)、8.05 (1 H, br. s) : MS ; m/z = 257 (M+1)。

(2) 5-メトキシメチル-2-フェニル-3-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-3,4-ジヒドロビリミジン-4-オン。

3-アリル-5-メトキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロビリミジン-4-オン (623 mg、2.44 mmol) を原料として、実施例2(3)と同様の操作を行う事により、目的化合物 (703 mg、収率99%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) ; 2.66 (1 H, t, J=6.6 Hz)、3.29-3.41 (1 H, m)、3.50 (3 H, s, overlapped with 1 H)、3.76 (1 H, d, J=5.5 Hz)、4.10-4.15 (2 H, complex)、4.43 (2 H, d, J=1.1 Hz)、7.41-7.59 (5 H, complex)、8.10 (1 H, br. s) : MS ; m/z = 291 (M+1)。

(3) 5-メトキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロビリミジン-4-オン-3-イル-アセトアルデヒド。

5-メトキシメチル-2-フェニル-3-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル-3,4-ジヒドロビリミジン-4-オン (701 mg、2.42 mmol) を原料として実施例2(4)と同様の操作を行う事により目的化合物 (644 mg、定量的)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 3.50 (3 H, s)、4.43 (2 H, d, J=1.1 Hz)、4.74 (2 H, s)、7.39-7.54 (5 H, complex)、8.10 (1 H, br. s)、9.61 (1 H, s) : MS ; m/z = 259 (M+1)。

(4) 5-メトキシメチル-2-フェニル-3,4-ジヒドロビリミジン-4-オン-3-イル-酢酸。

5-メトキシメチル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-アセトアルデヒド (643 mg、2.48 mmol) を原料として実施例2(5)と同様の操作を行う事により目的化合物 (898 mg、定量的)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 3.48 (3H, s)、4.42 (2H, d, J=1.1 Hz)、4.60 (2H, s)、7.50 (5H, br. s)、8.11 (1H, br. s)。

(5) 2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ビリジルオキシ)}ヘキシリルアセトアミド。

5-メトキシメチル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-酢酸 (898 mg、3.25 mmol) および2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ビリジルオキシ)ヘプタン・2p-トルエンスルホン酸塩 (2.27 g、3.25 mmol) を原料として実施例2(6)と同様の操作を行う事により目的化合物 (277 mg、収率15%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1.80-2.10 (2H, complex)、2.38-2.81 (4H, complex)、3.48 (3H, s)、4.09 (1H, d, J=4.9 Hz)、4.18-4.28 (2H, complex)、4.33-4.45 (5H, complex)、4.62-4.78 (1H, m)、6.62-6.72 (2H, complex)、6.81-6.89 (1H, m)、7.06-7.21 (5H, complex)、7.39-7.60 (6H, complex)、8.07-8.13 (2H, complex) : MS ; m/z = 571 (M+1)。

(6) 2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-

6-(2-ピリジルオキシ)ヘキシリアセトアミド(化合物番号3)。

2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)ヘキシリアセトアミド(50mg、0.0876mmol)を原料として実施例2(7)と同様の操作を行う事により、目的化合物(10.2mg、収率20%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) ; 2.00-2.14(2H, m)、2.85-3.08(3H, complex)、3.21(1H, dd, J=5.6, 14.0Hz)、3.48(3H, s)、4.31(2H, t, J=6.2Hz)、4.41(2H, d, J=1.2Hz)、4.46(2H, s)、5.25-5.36(1H, m)、6.61(1H, br. d, J=6.8Hz)、6.67-6.73(1H, m)、6.81-6.89(1H, m)、7.03-7.25(5H, complex)、7.44-7.60(6H, complex)、8.06-8.08(1H, m)、8.09-8.14(1H, m); MS; m/z=569(M+1)。

実施例 5

2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)ヘキシリアセトアミド(化合物番号4)の合成は以下のように行った。

(1) 5-エトキシカルボニル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-アセトアルデヒド。

3-アリル-5-エトキシカルボニル-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(5.12g、18.0mmol)を原料として、実施例2(3)、引き続き単離・精製する事無く実施例2(4)と同様の操作を行う事により、目的化合物(2.26g、収率44%)を得た。

MS; m/z=287(M+1)。

(2) 5-エトキシカルボニル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-酢酸。

5-エトキシカルボニル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-アセトアルデヒド (2. 26 g、7. 89 mmol) を原料として実施例2(5)と同様の操作を行う事により目的化合物 (2. 28 g、収率96%)を得た。

MS ; m/z = 325 (M+Na)、303 (M+1)。

(3) 2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド。

5-エトキシカルボニル-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン-3-イル-酢酸 (2. 21 g、7. 32 mmol) および2-アミノ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-7-(2-ピリジルオキシ)ヘプタン・2p-トルエンスルホン酸塩 (5. 06 g、7. 32 mmol) を原料として実施例2(6)と同様の操作を行う事により目的化合物 (2. 50 g、収率57%)を得た。

MS ; m/z = 599 (M+1)。

(4) 2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド (化合物番号4)。

2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド (413 mg、0.690 mmol) を原料として実施例2(7)と同様の操作を行う事により、目的化合物 (329 mg、収率80%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) ; 1. 35 (3H, t, J=7. 1 Hz)、2. 04 (2H, quint, J=6. 7 Hz) 2. 82-3. 04 (3H, complex)、3. 19 (1H, dd, J=5. 6, 14. 0 Hz)、4. 23-4. 39 (4H, complex)、4. 58 (2H, s)、5. 18-5. 30 (1H, m)、6. 68 (1H, br. d, J=8. 3 Hz)、6. 81-6. 88 (1H, m)、6. 95 (1H, d, J=6. 8 Hz)、7. 04-7. 10 (2H, complex)、7. 15-7. 24 (3H, complex)、7. 42-7. 60 (6H, complex)、8. 08-8. 13 (1H, m)、8. 70 (1H, s) : MS ; m/z = 597 (M+1)。

実施例 6 製剤例（注射剤）

本化合物30重量部、食塩18重量部（グルコース100重量部）に精製水を加え全量を2000重量部としてこれを溶解後、ミリボアフィルターGSタイプ（登録商標）を用いて除菌ろ過した。このろ液2gをバイアル瓶に分注、打栓、巻締し、30mgの本化合物を含む注射剤を得た。

実施例 7 製剤例（錠剤）

本化合物を10重量部、馬れいしょでんぶん30重量部、結晶乳糖150重量部、結晶セルロース108重量部及びステアリン酸マグネシウム2重量部をV型混合機で混合し、1錠60mgで打錠し、1錠あたり2mgの本化合物を含有する錠剤とした。

以下に試験例を挙げて、本化合物の生理活性について具体的に説明する。

試験例

キマーゼ阻害活性

キマーゼは種々の動物の組織に存在することが知られており、その単離、精製法はAnal. Biochem., 137, 449 (1984) 及びFEBS Letters, 323, 119 (1993) に記載されている。本発明では、該文献の方法に準じてキマーゼを精製してヒトあるいはイヌ・キマーゼに対する阻

害活性を調べた。尚、具体的方法を以下に述べる。

(A) ヒト・キマーゼの調製

ヒト扁桃腺 60 g をはさみ及びメスで細切して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、ポリトロンホモジナイザーによって 5 分間破碎してキマーゼ粗酵素液を調製した。22000 × g にて 30 分間遠心分離を行い沈殿をキマーゼ酵素画分とした。上記操作を 2 回繰り返すことにより沈殿を洗浄した後、2 M 塩化ナトリウム及び 5 % 硫酸アンモニウムを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、27000 × g にて 20 分間遠心分離を行い上清をキマーゼ画分とした。上清を限外濾過膜にて濃縮した後、G 2000 SW-XL カラム (6.0 × 300 mm) に添加して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) にて溶出した。サクシニル・ロイシル・ロイシル・パリル・チロシル・メチルクマリルアミド（ペプチド研究所製、以降合成キマーゼ基質と記載する）を分解する活性画分を回収し、濃縮したものを精製ヒト・キマーゼとし以降の活性測定に用いた。

(B) イヌ・キマーゼの調製

イヌ心臓 60 g をはさみ及びメスで細切して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、ポリトロンホモジナイザーによって 5 分間破碎してキマーゼ粗酵素液を調製した。22000 × g にて 15 分間遠心分離を行い沈殿をキマーゼ酵素画分とした。上記操作を 2 回繰り返すことにより沈殿を洗浄した後、2 M 塩化ナトリウム及び 5 % 硫酸アンモニウムを含む 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) に懸濁し、27000 × g にて 40 分間遠心分離を行い上清をキマーゼ画分とした。キマーゼ画分を限外濾過膜にて高分子除去および濃縮した後、Superd e x 200 HR 10 / 30 カラム (10 × 300 mm) に添加して 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) にて溶出した。合成キマーゼ基質を分解する活性画分を回収し、濃縮したものを精製イヌ・キマーゼとし以降の活性測定に用いた。

(C) キマーゼ阻害活性の測定

ヒト・キマーゼ及びイヌ・キマーゼ阻害活性はアンジオテンシン・I (ペプチ

ト研究所製)を基質として用いて測定した。すなわち1.5ml試験管に0.1 mMアンジオテンシン・Iを含む0.15Mトリス塩酸緩衝液(pH 8.0)を200μl, ヒト・キマーゼ溶液あるいはイヌ・キマーゼ溶液を0.0002μl及び本化合物のジメチルスルフォキシド溶液2μlを加え, 37°Cで15分間インキュベートする。反応終了後ただちに高速液体クロマトグラフィーにて產生されたアンジオテンシン・IIを定量し、キマーゼの活性を測定することにより50%阻害濃度(IC₅₀: nM)を算出した。

尚、試験は複数回行った。各試験で用いたキマーゼは前述の通りの方法で各試験ごとに調製したものである。また、被検化合物としては前述の実施例で製造された化合物を用いた。各化合物のキマーゼに対する50%阻害濃度(IC₅₀: nM)を算出し、その結果を表1および表2に、また化合物の一覧表を表3に示した。

表 1

ヒト・キマーゼに対する各化合物の50%阻害濃度(IC₅₀: nM)

化合物番号	ヒト・キマーゼ (IC ₅₀ : nM)
1	26
2	27
3	22
4	490

表 2

イヌ・キマーゼに対する各化合物の50%阻害濃度(IC₅₀: nM)

化合物番号	イヌ・キマーゼ (IC ₅₀ : nM)
1	3.7
2	2.7
3	2.0
4	52

表 3

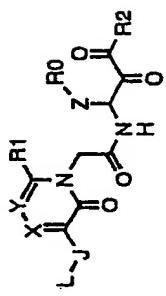


表 3

化合物番号	R0	R1	R2	J	L	X	Y	Z	
1	Ph	Ph			AcO	C	N	-CH2-	
2	Ph	Ph			HO	C	N	-CH2-	
3	Ph	Ph			MeO	C	N	-CH2-	
4	Ph	Ph			EIO	C	N	-CH2-	

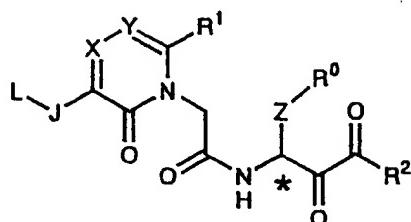
表1および表2から明らかなように本発明による化合物はキマーゼの生体内での基質のひとつであるアンジオテンシン・Iを基質として用いた場合に低濃度でヒト・キマーゼおよびイヌ・キマーゼを阻害した。特に化合物1、化合物2、化合物3はキマーゼに対する阻害活性が強力であることから、最も好ましい化合物であると考えられる。

産業上の利用可能性

キマーゼ阻害活性を有する本発明による化合物はイヌ・キマーゼのみならずヒト・キマーゼも低濃度で抑制した。また本発明化合物はキマーゼによるアンジオテンシン・Iからアンジオテンシン・IIへの変換を低濃度で抑制したので、例えば喘息、アレルギー、炎症、リュウマチ、高血圧、心不全、心筋梗塞、心肥大及び血管形成やアテロームを合併する血管損傷、腎炎、腎不全を治療又は予防する薬剤として使用することが期待される。

請求の範囲

1. 下記の化学式1で表わされる新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。



化学式1

〔式中、R⁰はフェニル基であり、その環上には基Aとして定義されるハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基およびハロゲノメチル基から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。

R¹は(1)アリール、(2)ヘテロアリールまたは(3)C1～6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；またはR¹は前記(1)～(3)の基上にOR_a、COOR_a、CONR_bR_c、NR_bR_c、NR_bCH₀、NR_bCOR_a、SO₂OR_a、SO₂R_a、CONR_bSO₂R_aおよびP(O)(OR_a)₂よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある(この内で、R_a～R_cは独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはR_a～R_cは独立にアリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリール(1～7C)アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上の、通常1ないし3個の置換基を有する事がある)；あるいはR¹は前記(1)～(3)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として1つまたはそれ以上有する場合がある(環状基G；環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有していても良い。)。

R²は(1～8C)アルキル、アリール(1～7C)アルキル、ヘテロアリー

ル（1～7C）アルキル、アリール、；またはR²は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する（1～8C）アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する（1～8C）アルキルを示す。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、前記R^a～R^cで表される基で置換されていてもよい。

Zはメチレン基またはポリメチレン基を示し、置換基を有してもよい。

Jはカルボニル基またはメチレン基を示し、メチレン基の場合には2つの水素原子は独立に前記R^a、R^bで置換されていてもよい。

LはR³R^aNで示されるアミノ基あるいはR³O基を示す。ここでR³は水素；またはR³は（1）D（CH₂）₀₋₃・CO、（2）D・CO・E・COあるいは（3）D・SO₂・E・COであるアシル基；またはR³はD（CH₂）₀₋₃・SO₂あるいはD・CO・E・SO₂であるスルホニル基（ここで基Dは水素、C1～6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2，2，2-トリフルオロエトキシ、アミノ、メトキシアミノ、2，2，2-トリフルオロエチルアミノ、R^bR^cN、R^bR^cN・O、RaO、Ra、RaO CO、R^bR^cNCO、RaSO₂NR^b、RaS、および先に定義された基Gを示す。また基EはC1～6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素、硫黄から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい。）；またはR³はR^bR^cN・CSで示されるチオウレア；またはR³はR^bR^cN・COで示されるウレア；またはR³はRaである。Ra～R^cはR¹の項で定義したと同じ意味を示す。】

2. 請求の範囲第1項に記載の化学式1において、各記号が下記のものを示す請求の範囲第1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

R⁰がフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲノメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

R¹がフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを1つ有する事がある。；またはR¹はフェニル基であり、ORA、COORA、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^bCHO、NR^bCORA、SO₂ORA、SO₂Ra、CONR^bSO₂RaおよびP(O)(ORA)₂よりなる基Bから選択される

1つの置換基を有する場合がある（この中で、R_a～R_cは独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル；またはR_a～R_cは独立にアリール（1～3C）アルキル、ヘテロアリール（1～3C）アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つの置換基を有する事がある）。

R²は（1～4C）アルキル、アリール（1～3C）アルキル、ヘテロアリール（1～3C）アルキル、アリール；またはR²は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する（1～3C）アルキル；あるいは定義された環状基Gを置換基として有する（1～3C）アルキルを示す。ここで基Gは4位に低級アルキル基またはアリールメチル基を有する事があるピペラジン-1-イル、またはピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-モルホリン-1-イル、2-オキソ-1、2-ジヒドロピリジン-1-イル、ピリジルオキシ、ピラジルオキシ、ピリダジルオキシ、ピロール-1-イルよりなるグループから選択される環状基を示す。

XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。

Zはメチレン基を示す。

Jはカルボニル基またはメチレン基を示す。

LはR³R_aNで示されるアミノ基あるいはR³O基を示す。ここでR³は水素；またはR³は（1）D・(CH₂)₀₋₃・CO、（2）D・CO・E・COあるいは（3）D・SO₂・E・COであるアシル基、あるいはD・(CH₂)₀₋₃・SO₂およびD・CO・E・SO₂であるスルホニル基（ここで基Dは水素、C1～3の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ、COOR_a、CONR_bR_c、NR_bR_cまたは定義された基Gを示す；基Eはフェニレン、ヘテロアリーレン、1,4-ビペラジン-ジ-イル、シクロヘキシレンまたは1,4-シクロヘキサジエニレンを示す。）；またはR³は、R_bR_cN・CSで示されるチオウレア；またはR³は、R_bR_cN・COで示されるウレア；またはR³はR_aを示し、R_aは前記と同じ意味を示す。

3. 請求の範囲第1項に記載の化学式1において、R⁰がフェニル基であり、そ

の環上には基Aとして定義される置換基を1～4個有しても良く、R¹がフェニル、フリル、チエニルまたはピリジルであり、その環上には基Aで定義される置換基を1～2個有しても良く、R²がメチル、ブチル、フェニルプロビル、4-モルホリン-1-イル-プロビル、1-(エトキシカルボニル)プロビル、4-メチルピペラジン-1-イル-プロビル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル-プロビルまたは(2-ピリジルオキシ)プロビル、XおよびYは無置換の炭素または窒素、Zがメチレン基、Jがメチレン基、Lがメトキシ、ヒドロキシまたはアセチルオキシである請求の範囲第1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。ただし、基Aはハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハログノメチル基から選択される1つの基を示す。

4. 請求の範囲第1項に記載の化学式1において、R⁰およびR¹が無置換フェニル、R²が(2-ピリジル)オキシプロビル、Xが炭素原子、Yが窒素原子、ZおよびJはメチレン基及びLは低級アルキルまたは低級アルキルカルボニルオキシである請求の範囲第1項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5. (A) 2-(5-アセチルオキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(B) 2-(5-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(C) 2-(5-メトキシメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(D) 2-(5-エトキシカルボニル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(E) 2-(5-アセチルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)-N-{2,3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)}ヘキシリアセトアミド、(F) 2-(5-メチルスル

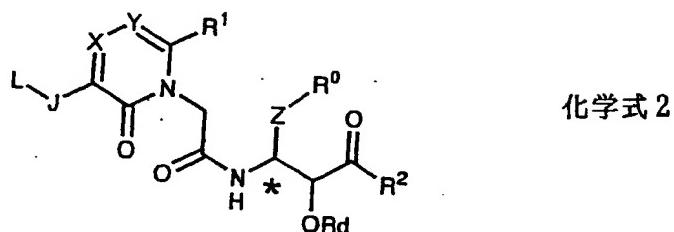
ホニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(G) 2-(5-ホルミルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(H) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(I) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(J) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-(2-ピリジル)メチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル} -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(K) 2-{5-(2-ピリジン)カルボニルアミノメチル-4-オキソ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-ピリジルオキシ)} ヘキシリアセトアミド、(L) 2-(4-オキソ-2-フェニル-5-フェニルメチルアミノスルホニルアミノメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-3-イル) -N- {2, 3-ジオキソ-1-フェニルメチル-6-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル)} ヘキシリアセトアミドから選択される請求の範囲第1項に記載の化合物あるいはその薬理学的に許容される塩。

6. (A) 化学式1の酸性化合物に関しては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または薬理学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；(B) 化学式1の塩基性化合物に関しては、薬理学的に許容されるアニオンを生じる酸を用いる事により生成する酸付加塩、から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物の塩。

7. 請求の範囲第1項に記載の化学式1で示される新規アセトアミド誘導体の合成に際し、下記の(A)及び/又は(B)にあげる工程を有することを特徴と

する、請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の新規アセトアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製法。

(A) 化学式2



化学式2

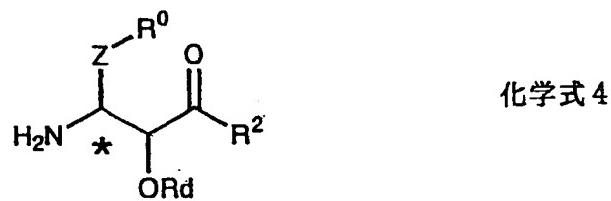
で示されるアルコール体の化合物を、アルコール保護基がある場合にはそれを除去した後、酸化し、前記化学式1の新規アセトアミド誘導体とする工程（式中Rdは水素またはヒドロキシ基の保護基を示す。）、及び／又は、

(B) 化学式3



化学式3

の化合物と、化学式4

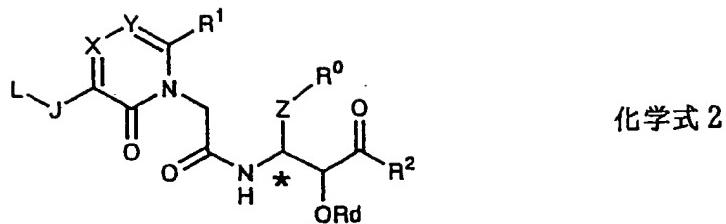


化学式4

の化合物あるいはその塩とを縮合する工程。

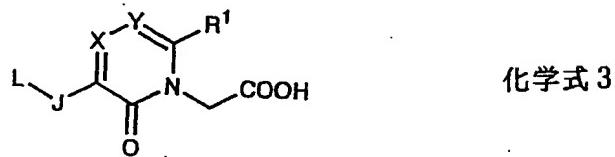
（上記式中におけるR⁰、R¹、R²、X、Y、Z、J及びLは請求の範囲第1項で定義された基を示す。またRdは前記と同じ意味を示す。）

8. 下記の化学式 2



〔式中、R⁰、R¹、R²、X、Y、Z、J及びLは請求の範囲第1項で定義された基を示し、Rdは水素または水酸基の保護基を示す。〕
で表わされる化合物またはその塩。

9. 下記化学式 3



〔式中、R¹、X、Y、J及びLは請求の範囲第1項で定義された基を示す。〕
で表わされる化合物またはそのカルボキシリル基の反応性誘導体。

10. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

11. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬、抗リュウマチ薬、抗高血圧薬、抗心不全薬、抗心筋梗塞薬、心肥大または血管形成もしくはアテロームを合併する血管損傷治療薬、抗腎炎薬または抗腎不全薬あるいはそれらの予防薬。

12. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規プロテアーゼ阻害剤。

13. 請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする新規キマーゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07K5/062, 1/02, C07D239/36, A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07K5/062, 1/02, C07D239/36, A61K38/05

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 98/09949, A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 12 March, 1998 (12. 03. 98), Claims ; scheme ; Tables & AU, 9741356, A	1-13
P, A	WO, 98/18794, A1 (The Green Cross Corp.), 7 May, 1998 (07. 05. 98), Claims ; scheme ; Tables (Family: none)	1-13
P, A	JP, 10-53579, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 February, 1998 (24. 02. 98), Claims ; Examples (Family: none)	1-13
A	JP, 7-507069, A (Pfizer Inc.), 3 August, 1995 (03. 08. 95), Claims & WO, 93/25574, A1 & EP, 644892, A1	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 27 April, 1999 (27. 04. 99)	Date of mailing of the international search report 11 May, 1999 (11. 05. 99)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07K5/062, 1/02, C07D239/36, A61K38/05

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07K5/062, 1/02, C07D239/36, A61K38/05

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA(STN), REGISTRY(STN), BIOSIS(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 98/09949, A1(日本化薬株式会社) 12. 3月. 1998(12. 03. 98), 請求の範囲、ズーム及び表 & AU, 9741356, A	1-13
P, A	WO, 98/18794, A1(株式会社 ミドリ十字) 7. 5月. 1998(07. 05. 98), 請求の範囲、ズーム及び表 (ファミーなし)	1-13
P, A	JP, 10-53579, A(藤沢薬品工業株式会社) 24. 2月. 1998(24. 02. 98), 特許請求の範囲及び実施例 (ファミーなし)	1-13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 04. 99

国際調査報告の発送日

11.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

坂崎 恵美子 印

4 N 9451

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-507069, A (Pfizer Inc.) 3. 8月. 1995 (03. 08. 95), 特許請求の範囲 & WO, 93/25574, A1 & EP, 644892, A1	1-13